

Rec'd PCT/PTO 21 JAN 2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP2003/009273



Translation

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference K-75OP1592	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/009273	International filing date (day/month/year) 22 July 2003 (22.07.2003)	Priority date (day/month/year) 29 July 2002 (29.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/405, 9/70, 47/02, 47/10, 47/14, 47/30, 47/32, 47/38, 47/44, A61P 29/00		
Applicant KOWA COMPANY, LTD.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - a. ☒ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 1 sheets, as follows:
 - ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 February 2004 (02.02.2004)	Date of completion of this report 26 October 2004 (26.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/009273

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☐ The international application as originally filed/furnished

☒ the description:

pages _____ 1-14 _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☒ the claims:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ 1-3 _____ received by this Authority on _____ 26 July 2004 (26.07.2004)

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Intern application No.

PCT/JP 03/09273

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-3	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**Citations:**

Documents cited in the international search report:

Document 1: JP 10-182458 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 July 1998

Document 2: JP 1-279831 A (Dojin Iyaku Kako Co., Ltd.), 10 November 1989

Document 3: JP 59-227818 A (Mitsubishi Chemical Ind., Ltd.), 21 December 1984

Document 4: JP 5-271075 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 October 1993

Document 5: JP 62-61918 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 18 March 1987

Document 6: JP 2001-354548 A (Shiseido Co., Ltd.), 25 December 2001

Newly cited document:

Document 7: JP 61-200907 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 September 1986

Explanation:

a) The invention that is set forth in claims 1-3 does not involve an inventive step in the light of document 1 cited

in the international search report.

Document 1 (example 3) discloses a gel agent that comprises 0.5% by weight of indometacin, 30.0% by weight of a denatured ethanol (an alcohol), 1.5% by weight of a carboxyvinyl polymer (a gellant), 3.0% by weight of diisopropyl adipate (an oil component), water and 5.0% by weight of polyethylene glycol monostearate.

The content ratio of the oil component in the invention that is set forth in claims 1-3 is different from that in the invention that is disclosed in document 1. However, the diisopropyl adipate disclosed in document 1 is added as a dissolution adjuvant (refer to paragraph [0008]); therefore, it would be easy for a person skilled in the art to increase the content ratio of this component to approximately 7-30% by weight in accordance with the balance of the content ratios of the other components.

b. The invention that is set forth in claims 1-3 does not involve an inventive step in the light of documents 2-6 cited in the international search report and newly cited document 7.

Document 2 (claim 1 and page 3, upper left column, lines 2-9) discloses an indometacin ointment that comprises 0.5-2.0% by weight of indometacin, 20-60% by weight of a lower alcohol component, 1.5-4.5% by weight of a viscosity-imparting agent (a gellant), 2.5-7.5% by weight of a carboxylic acid ester component (an oil component), 20-60% by weight of water and 5-10% by weight of a dissolution adjuvant, and indicates that a POE alkyl ether can be used as the dissolution adjuvant. . . .

Document 3 (claim 1 and page 2, upper left column, line 10 to upper right column, line 7) discloses a gelatinous ointment that comprises 0.5-5.0% by weight of indometacin, 30-70% by weight of an alcohol, 0.5-5.0% by weight of a gellant and the remainder water, and indicates

that it is possible to improve the dissolution characteristics of the aforementioned ointment by further adding 1-20% by weight of a fatty acid ester and/or a non-ionic surfactant thereto.

Consequently, the invention that is set forth in claims 1-3 differs from the invention that is disclosed in document 2 or document 3 in that it contains 0.01-10.00% by weight of one or more components selected from among glycerine monostearates, sorbitan monostearates, stearyl alcohols and polyethylene glycol monostearates.

However, document 4, which discloses a cream preparation that comprises indometacin, a fatty acid ester and an alcohol (refer to the claims), discloses the feature of further adding 5-25% by weight of a non-ionic surfactant to the aforementioned cream preparation, and indicates that it is preferable to use a sorbitan stearate or a glycerine monostearate as said non-ionic surfactant (paragraph [0006]).

In addition, document 5, which discloses an agent for external use that comprises indometacin, a fatty oil and a dispersant (refer to the claims), indicates that the aforementioned dispersing agent is a surfactant, indicates that 2-15% by weight thereof is added, and presents sorbitan monostearates, glyceryl monostearates and polyoxyethylene glyceryl monostearates as examples of the surfactant (page 2, lower right column, line 18 to page 3, upper right column, line 10).

Furthermore, document 6 presents sorbitan monostearates, glycerine stearates and propylene glycol monostearates as examples of surfactants that can be used in an emulsifier composition that comprises a refractory agent (paragraph [0030]).

Consequently, it would be easy for a person skilled in the art to attempt to use one or more compounds selected from among the glycerine monostearates, sorbitan

monostearates and polyethylene glycol monostearates that are disclosed in documents 4-6 as the non-ionic surfactant for promoting dissolution which is employed in the indometacin-containing agents for external use that are disclosed in documents 2-3.

In addition, newly cited document 7 discloses a suppository that contains indometacin (refer to the claims), and presents stearyl alcohol as the oil component thereof (page 2, lower left column, to lower right column, line 3), while document 6 presents stearyl alcohol as the oil component of the emulsifier composition (paragraph [0018]); therefore, it would be easy for a person skilled in the art to attempt to add stearyl alcohol to the indometacin-containing agents for external use that are disclosed in documents 2-3.

In the written response dated 26 July 2004, the applicant asserts that it is possible to control the separation of the oil phase and the water phase that occurs when a cream agent comprises 25% by weight or more of an alcohol and 7% by weight or more of an oil component by adding the specific components that are set forth in the present application.

However, the description of the present application only discloses the production of and confirms the separation stability of preparations that comprise 5% by weight of an oil component (diisopropyl adipate) (examples 1-5); therefore, the aforementioned assertion by the applicant is not applicable.

c. The invention that is set forth in claims 1-3 is industrially applicable.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/009273

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
JP 2003-95985 A	03 April 2003 (03.04.2003)	26 September 2001 (26.09.2001)	
[EY]			

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-3 indicate that the indometacin agent for external use comprises 7-30% by weight of an oil component.

However, the description of the present application only discloses the production of and confirms the separation stability of preparations that comprise 5% by weight of an oil component (diisopropyl adipate) (examples 1-5).

Furthermore, in the written response dated 26 July 2004, the applicant presents experimental data which shows that after being subjected to centrifuge separation for 20 minutes at 5°C, the stability of the oil phase and the water phase in a preparation that comprises 5% by weight of an oil component is completely different from that in a preparation that comprises 7% by weight of an oil component.

Therefore, the invention that is set forth in claims 1-3 cannot be considered to be fully supported by the disclosures in the description as stipulated in PCT Article 6.

特 許 協 力 条 約

PCT

REC'D 02 DEC 2004

WIPO

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)

[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 K-750P1592	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/09273	国際出願日 (日.月.年) 22.07.2003	優先日 (日.月.年) 29.07.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. A61K31/405, 9/70, 47/02, 47/10, 47/14, 47/30, 47/32, 47/38, 47/44, A61P29/00		
出願人 (氏名又は名称) 興和株式会社		

1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。

3. この報告には次の附属物件も添付されている。

a ☒ 附属書類は全部で 1 ページである。

☒ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)

☐ 第I欄4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙

b ☐ 電子媒体は全部で (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。 (実施細則第802号参照)

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

☒ 第I欄 国際予備審査報告の基礎

☐ 第II欄 優先権

☐ 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

☐ 第IV欄 発明の単一性の欠如

☒ 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明

☒ 第VI欄 ある種の引用文献

☐ 第VII欄 国際出願の不備

☒ 第VIII欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 02.02.2004	国際予備審査報告を作成した日 26.10.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 榊原 貴子 電話番号 03-3581-1101 内線 3402	4C 9444

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

- ☐ この報告は、 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。
- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
- ☐ PCT規則12.4にいう国際公開
- ☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

- ☐ 出願時の国際出願書類
- ☒ 明細書
第 1-14 ページ、出願時に提出されたもの
第 ページ*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 ページ*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
- ☒ 請求の範囲
第 項、出願時に提出されたもの
第 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 1-3 項*、26.07.2004 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 項*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
- ☐ 図面
第 ページ/図、出願時に提出されたもの
第 ページ/図*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 ページ/図*、 付けて国際予備審査機関が受理したもの
- ☐ 配列表又は関連するテーブル
配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 ページ
- ☐ 請求の範囲 第 項
- ☐ 図面 第 ページ/図
- ☐ 配列表(具体的に記載すること)
- ☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること)

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

- ☐ 明細書 第 ページ
- ☐ 請求の範囲 第 項
- ☐ 図面 第 ページ/図
- ☐ 配列表(具体的に記載すること)
- ☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること)

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-3	有 無
	請求の範囲		
進歩性(IS)	請求の範囲		有 無
	請求の範囲	1-3	
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-3	有 無
	請求の範囲		

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献

(国際調査報告に引用された文献)

1. JP 10-182458 A (大正製薬株式会社), 1998.07.07
2. JP 1-279831 A (同仁医薬化工株式会社), 1989.11.10
3. JP 59-227818 A (三菱化成工業株式会社), 1984.12.21
4. JP 5-271075 A (大正製薬株式会社), 1993.10.19
5. JP 62-61918 A (住友製薬株式会社), 1987.03.18
6. JP 2001-354548 A (株式会社資生堂), 2001.12.25

(新たに引用する文献)

7. JP 61-200907 A (大正製薬株式会社), 1986.09.05

説明

a. 請求の範囲1-3に記載された発明は、国際調査報告に引用された上記文献1により進歩性を有さない。

文献1の実施例3には、インドメタシン0.5重量%、変性エタノール(アルコール)30.0重量%、カルボキシビニルポリマー(ゲル化剤)1.5重量%、アジピン酸ジイソプロピル(油分)3.0重量%、水、ポリエチレングリコールモノステアレート5.0重量%を含有するゲル剤が記載されている。

請求の範囲1-3に記載された発明は、油分の配合割合が文献1記載のものと相違するが、文献1記載のアジピン酸ジイソプロピルは溶解補助剤として配合されているものであり(【0008】参照)、他の成分の配合量との兼ね合い等に応じてその配合量を7~30重量%程度に増量することは、当業者にとって容易である。

b. 請求の範囲1-3に記載された発明は、国際調査報告に引用された上記文献2-6及び新たに引用する上記文献7により進歩性を有さない。

文献2(請求項1、同第3頁上左欄第2-9行)には、インドメタシン0.5~2.0重量%、低級アルコール成分20~60重量%、粘稠剤(ゲル化剤)1.5~4.5重量%、カルボン酸エステル成分(油分)2.5~7.5重量%、水20~60重量%、溶解補助剤5~10重量%を含有するインドメタシン軟膏剤、及び、溶解補助剤としてPOEアルキルエーテルを用いることが記載されている。

文献3(請求項1、同第2頁上左欄第10行-同頁上右欄第7行)には、インドメタシン0.05~5重量%、アルコール類30~70重量%、ゲル化剤0.5~5重量%、水を含むゲル状軟膏剤、及び、前記軟膏剤にさらに脂肪酸エステル類及び/又は非イオン性界面活性剤を1~20重量%添加することにより溶解性を向上させることが記載されている。

(続業有)

第VI欄 ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
JP 2003-95985 A 「E Y」	03. 04. 2003	26. 09. 2001	

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

第Ⅷ欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

請求の範囲1-3には、インドメタシン外用剤が油分を7-30重量%含有することが記載されている。

しかしながら、本願の明細書において、実施例1-5として製造され分離安定性が確認されている製剤は油分（アジピン酸ジイソプリピル）を5重量%含有する製剤のみである。

そして、出願人は2004年7月26日付けで提出された答弁書において、5℃-20分の遠心分離をした際の製剤の油層と水層の安定化状態が、油分を5重量%含有する製剤と7重量%含有する製剤との間で全く異なることを実験データにて示している。

してみると、請求の範囲1-3に記載の発明は、PCT第6条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

してみると、請求の範囲 1-3 に記載された発明は、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる 1 種または 2 種以上の成分 0.01~10 重量%を含有する点で文献 2 あるいは 3 記載のものと相違する。

しかしながら、インドメタシン、脂肪酸エステル、アルコールを含有するクリーム製剤（特許請求の範囲参照参照）について記載された文献 4 の【0006】には、前記製剤にさらに 5~25 重量%の非イオン界面活性剤を添加すること及び当該非イオン界面活性剤の好ましいものとしてステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリンが記載されている。

インドメタシン、油脂類、分散剤を含有する外用剤（特許請求の範囲参照）について記載された文献 5 の第 2 頁下右欄第 18 行-第 3 頁上右欄第 10 行にも、前記分散剤として界面活性剤が挙げられ、その添加量は 2~15 重量%であり、界面活性剤の例示のなかにモノステアリン酸ソルビタン、グリセリルモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリルモノステアレートが記載されている。

また、文献 6 の【0030】には、難溶性薬剤を含有する乳化組成物に用いる界面活性剤として、ソルビタンモノステアレート、ステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸プロピレングリコールが記載されている。

してみれば、文献 2-3 記載のインドメタシン含有外用剤に用いる溶解補助用の非イオン性界面活性剤として、文献 4-6 記載のモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる 1 種または 2 種以上を用いてみることは、当業者にとって容易である。

また、新たに引用する文献 7 の第 2 頁下左欄-同頁下右欄第 3 行には、インドメタシンを含有する坐剤（特許請求の範囲参照）の油成分としてステアリルアルコールが記載されており、また、文献 6 の【0018】にも乳化組成物の油性成分としてステアリルアルコールが挙げられているから、文献 2-3 記載のインドメタシン含有外用剤にステアリルアルコールを添加してみることも、当業者にとって容易である。

なお、出願人は 2004 年 7 月 26 日付けで提出された答弁書において、本願発明は規定する特定成分を含有させることにより、25 重量%以上のアルコールと 7 重量%以上の油分をクリーム剤に含有させたときに生じる油層と水層の分離を抑制することができるものである旨主張している。

しかしながら、本願の明細書において、実施例 1-5 として製造され分離安定性が確認されている製剤は油分（アジピン酸ジイソプリピル）を 5 重量%含有する製剤のみであるから、出願人の前記主張を採用することはできない。

c. 請求の範囲 1-3 に記載された発明は、産業上の利用可能性を有する。

請求の範囲

1. (補正後) インドメタシン 0. 1～3重量%、アルコール 25～50重量%、ゲル化剤 0. 01～5重量%、油分 7～30重量%、水 20～50重量%、及びモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる1種または2種以上の成分 0. 01～10重量%を含有することを特徴とするインドメタシン外用剤。

2. (追加) 前記モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコールから選ばれる成分の融点は40℃以上であることを特徴とする請求項1に記載のインドメタシン外用剤。

3. (追加) 前記選ばれる成分がモノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、ステアリルアルコールであることを特徴とする請求項1に記載のインドメタシン外用剤。